# FGF14 在神经退行疾病中的研究进展

王宝慧[1] 许诺[1] 杨丹[1] 李校堃[1，2**]

（1 温州大学生命与环境科学学院，浙江温州 325035
2 温州医科大学药学院，浙江温州 325035）

摘要:成纤维细胞生长因子 14（FGF14）是成纤维细胞生长因子家族中一员，主要在发育中及成熟的神经系统中表达，研究发现，FGF14 在退行性神经系统中的脊髓小脑共济失调 27 型中发挥着重要的作用，FGF14 的功能与各种离子通道关系密切，以钠离子通道为主，活性被神经元的兴奋性调节，根据 FGF14 的特点，本文归纳总结了 FGF14 目前的研究进展，为 FGF14 的基础和工程化研究提供理论依据。

关键词：FGF14；脊髓小脑共济失调（SCA）；海马神经元；离子通道

中图分类号：Q819

## 1 前言

成纤维细胞生长因子 14（fibroblast growth factor 14）是成纤维细胞生长因子中一员。成纤维细胞生长因子（FGF）在发育期间和整个生命过程中存在于中枢和外周神经系统中[1]，促进胚胎发育、血管形成、组织修复等方面发挥重要作用[2]。FGF 家族有 22 个成员。FGFs 分为 7 个亚家族，即 FGF1/2、FGF4/5/6、FGF3/7/10/22、FGF8/17/18、FGF9/16/20、FGF19/21/23、FGF11/12/13/14。FGF14 与 FGF11、FGF12、FGF13 为同一亚家族成员，该亚家族称为 FGF 同源因子家族（iFGF）[2][3]如图 1，该家族与成纤维细胞生长因子具有高度串联性及结构同源性并与肝素具高亲和性，但它不能激活成纤维细胞生长因子受体（FGFRs），不与 FGFR 结合，但在细胞内引发细胞活性[4]，不合成能天然检测到的或转染的细胞[5]。FGF14 在 2003 年被首次克隆[6]，人 FGF14 由 252 个氨基酸编码，分子量为 27kDa，等电点约为 9.6。

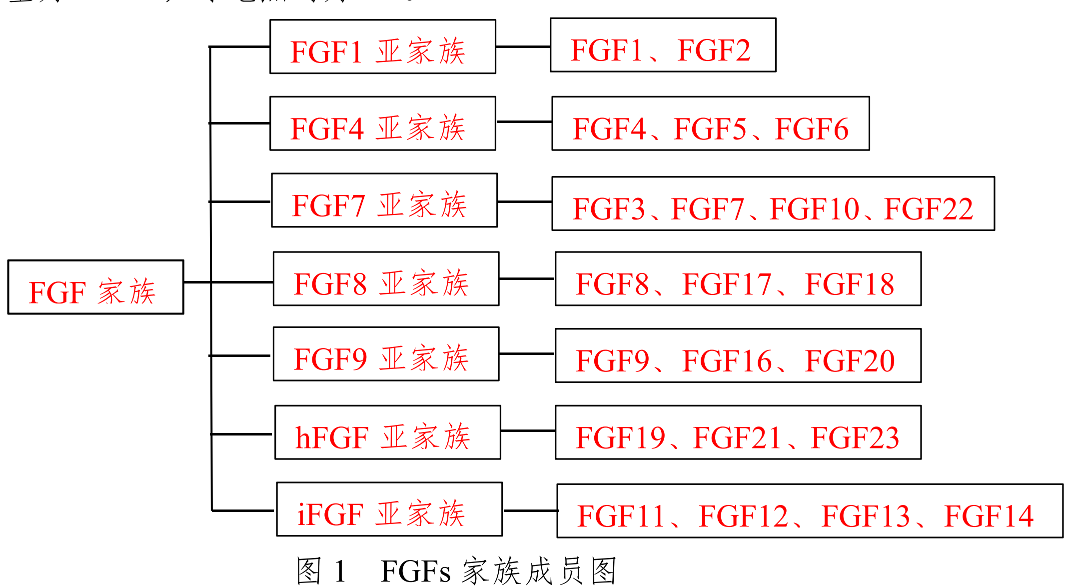



图 1 FGFs 家族成员图
（Fig.1 FGFs family member map）

FGF14 基因位于 13 号染色体的 13q34 的位置上，由 5 个外显子组成[7]，FGF14

基金项目：浙江省药学重中之重一级学科开放基金（201722）
市场防脱生发活性物梳理及“RNA 干扰”防脱生发技术初步研究（KH1805002）

**通讯作者，电子信箱：profxiaokunli@163.com

位于轴突的初始片段(axonal initial segment，AIS)[8-10]。FGF14 有多种亚型（1a、1b、2、3、4、5、6、7、8、9），主要分为 FGF14-1a 及 FGF14-1b 两种亚型，两种亚型主要是第一外显子有所不同，FGF14-1a 由 247 个氨基酸编码，FGF14-1b 由 252 个氨基酸编码，FGF14-1a 主要位于细胞核中，FGF14-1b 主要位于细胞质中[11]。FGF14-1a 与 FGF12-1a、FGF13-1a 具有序列同源性，而 FGF14-1b 的氨基端含有独特的 69 个氨基酸序列，并且是中枢神经系统(CNS)中更普遍的同种型[12]。鼠 FGF14 共有 2 种亚型，位于 14 号染色体上，鼠中 FGF14a 亚型与人类 FGF14-1a 氨基酸序列有 98.8%的一致性，仅有 3 个氨基酸序列不同，FGF14b 亚型与人类 FGF14-1b 氨基酸序列有 99%的一致性，仅有 2 个氨基酸序列不同。人类中以 FGF14-1b 的表达为主，在疾病中 FGF14-1b 发挥着更重要的作用。

从结构上来说 iFGF 亚家族成员与 FGF 显示相同的β-三叶草核心以支持 12 条反向平行的β链，但 iFGF 家族成员缺少分泌信号肽[13]，与其他生长因子成员有 58%-71%的氨基酸序列同一性，但在外显子 2 和外显子 3 上仍保留核心氨基酸残基，iFGFs 与电压门控钠通道（Nav）的成孔α亚基直接相互作用，并调节门控特性和这些通道的密度[3,14,15]。

FGF14 起初被发现主要在发育中的脑、脊髓、胸腺中[11] 表达，而进一步研究证实 FGF14 主要在发育中及成熟的神经系统表达，在 CNS 中高表达[16]。临床研究发现 FGF14 与脊髓小脑共济失调（SCA27）有重要关联，与此同时，经研究发现 FGF14 在调节浦肯野神经元的兴奋性以及钠离子通道、钙离子通道、钾离子通道[17]方面也发挥着重要的作用。

## 2 FGF14 与神经退行性疾病

脊髓小脑共济失调（SCAs）是由小脑和脑干功能障碍以及相关的途径和关系引起的症状，并伴有常染色体显性遗传模式的异质性退行性疾病组[18]。脊髓小脑共济失调属于常染色体显性共济失调，是以进行性小脑共济失调为特征的异质性神经疾病，常染色体显性共济失调表现为阵发性运动障碍，认知障碍等[19-20]。脊髓小脑共济失调在婴儿、青少年及中年人中均有发病现象。在成人中发病的症状多以震颤开始[6,7,21]，婴儿发病在一岁前产生震颤，随着年龄的增长，逐步出现运动技能的下降，以及智力低于正常水平的共济失调症状[21]。在成人中 SCA27 表现出步态紊乱，运动障碍，记忆力及执行力障碍，智商偏低，眼球震颤等症状。调查研究显示在含有遗传共济失调的家族中，家庭成员的受教育水平明显降低[21]，并且具有家族遗传性特征。

脊髓小脑共济失调到目前为止分为 30 多种类型，临床调查研究发现，FGF14 与脊髓小脑共济失调 27 型（SCA27）密切相关，SCA27 是家族性共济失调的罕见原因，是常染色体显性遗传病，SCA27 是一种天然的神经退行性疾病，目前认为发病机制是 FGF14 在突触可塑性中的新作用[22]。研究发现 FGF14 外显子 4 上的 F145S 突变会引起 SCA27[21,23,24]，而 FGF14 单倍体缺失[25]、移码突变[7,26] 同样会引起 SCA27，同时，FGF14 的外显子缺失能够引发发作性共济失调 (Episodic ataxias，EAs)[23]。通过对小鼠的研究发现，FGF14 基因敲除（$FGF14^{-/-}$）小鼠可以生存，可以繁殖但出现阵发性运动障碍和空间学习缺陷，该症状与人类共济失调临床症状相同[9,21,23]。除了对人类及小鼠的研究外，目前对羔羊的研究中显示，FGF14 与羔羊的脊髓小脑共济失调相关，相关基因突变的羔羊会显示出自发性和姿势性眼球震颤以及临床的功能障碍。因此，通过人类、小鼠以及羔羊的实验可以证明 FGF14 基因的异常引起脊髓小脑共济失调。

阿尔兹海默症（Alzheimer's disease，AD）是一种多发于老年人的神经退行性疾病，它的特征在于记忆和其他认知功能的进行性丧失，在 AD 的研究中发现，AD 患者单核苷酸多态性（single nucleotide polymorphisms，SNPs）的功能性富集显示 FGF14 由于其被 JNK 磷酸化而在 AD 中显着过量表达，FGF14 的 mRNA 在早发性阿尔兹海默症的患者中过量表达[27]。目前将 FGF14 以外源性蛋白方式作用于 AD 模型的 PC12 细胞，显示 FGF14 具有良好的神经保护作用，根据现有 FGF14 与 AD 的相互作用关系，推测 FGF14 与阿尔兹海默症相关。

## 3 FGF14 的神经生理功能

### 3.1 FGF14 在调节海马神经元突触可塑性方面作用

FGF14 在海马锥体神经元和齿状回中表达[14,28]，并发现 FGF14 蛋白在海马功能中起作用，对 FGF14 基因敲除小鼠的海马进行短期和长期增强（long-term potentiation LTP）研究，FGF14$^{-/-}$小鼠的突触可塑性受损，FGF14 的缺乏会引起突触小泡数量的减少，表明 FGF14 的缺失与突触可塑性受损直接相关。FGF14 通过调节囊泡释放概率和突触前机制有助于短期和长期突触可塑性，所以 FGF14 是突触可塑性的调节器[11,29]，FGF14 在海马突触的正常功能中必不可少。FGF14 的缺失会影响齿状回的突触活性，损害齿状回电路中神经元的突触整合[10]。综上所述可以看出FGF14在调节海马神经元突触可塑性方面发挥着重大的作用。

### 3.2 FGF14 调节细胞兴奋性

研究表明，FGF14 与 Nav 相关，在缺乏 FGF14 的浦肯野神经元中 Nav1.6 表达减少，导致细胞中的放电受损[13,30]。FGF14 在小脑浦肯野神经元中的基本调节特征是减缓 Nav 通道失活，以促进复活电流[31]。FGF14 调节海马及颗粒细胞层的兴奋性[3,28,29,32]。FGF14 的缺乏伴随着小脑颗粒和浦肯野神经元兴奋性的变化[33,34]，FGF14 的破坏减少了 FGF14 在 AIS 处的表达，降低了 Nav 通道的密度和海马神经元的兴奋性[35]。

### 3.3 FGF14 与离子通道

FGF14 与 Nav 通道形成 α亚基的 C 末端相互作用，调节 Nav 通道α亚基的细胞表面表达[8,35]。FGF14 在通道异构体和细胞背景上有效地调节 $Na^+$电流的幅度和电压依赖性，产生 $Na^+$电流幅度和方向上的功能性结果 [3,8,14]。

FGF14 与 $Na^+$通道有着密不可分的作用，主要有两种亚型 FGF14-1a 和 FGF14-1b，分别调节由 Nav1.2 和 Nav1.6 通道产生的电流。iFGF 和 Nav 通道对功能的调节可以是亚型特异性的，例如，Nav 通道与 FGF14-1b 共表达显着降低 Nav1.5 和 Nav1.1 电流密度，并调节两个通道在相反方向失活的电压依赖性，而 FGF14-1a 抑制 Nav1.5，但不抑制 Nav1.1，随着电流和去极化 Nav1.1 的激活，不再抑制 Nav1.5[14]。Nav 通道与 FGF14-1a（但不是 FGF14-1b）共表达改变了 Nav1.2 电流失活的电压依赖性，而 FGF14-1b（但不是 FGF14-1a）改变了 Nav1.2 电流激活的电压依赖性[8]。尽管 FGF14-1a 和 FGF14-1b 蛋白结构域共享少量保守序列，但 FGF14-1a 和 FGF14-1b 都针对 AIS[14]。在对浦肯野神经元的研究中发现，FGF14$^{-/-}$的浦肯野神经元和正常的颗粒细胞层中 Nav1.6 功能的破坏相比，FGF14$^{-/-}$的浦肯野神经元中 Nav1.6 功能的破坏对运动控制和协调性有更大的影响，FGF14$^{-/-}$的浦肯野神经元中 Nav1.6 表达降低[14,34]。在 FGF14b 的浦肯野神经元 Nav

电流的主要调节成分位于 FGF14b 的 N 末端内[31]。但当在海马神经元中表达时，FGF14-1b 的突变体 FGF14b F150S 降低 Nav 通道电流并以显性负性方式抑制神经元兴奋性[36]。目前的研究表明糖原合成酶激酶 3（GSK3）给 FGF14 与 Nav 的复合物提供了新的靶点，FGF14 控制位于 AIS 的导航通道的细胞，通过 GSK-3-中心网络，可以调节对 AIS 的定位，调节神经兴奋性[33]。通过对 GSK3 的药理性抑制发现减少了 FGF14 和 Nav1.2 通道的组装，改变了 FGF14 对 Nav1.6 的功能性调节，修饰了 FGF14 依赖性的 $Na^+$电流调制，并诱导天然 FGF14 和 Nav 通道复合体在海马神经元中的亚细胞再分布[9]。通过对酪蛋白激酶 2（CK2）研究发现，CK2 是 FGF14 与 Nav 相互作用及神经元兴奋性所必需，CK2 是 GSK-3 的启动激酶，当加入 CK2 有效的抑制剂 TBB （4,5,6,7-四溴苯并三唑）时，迅速消除 FGF14 和 Nav1.6 相互作用，降低 FGF14 结合 Nav1.6 和 Nav1.2 的能力。

FGF14 是与离子通道作用的关键性辅助蛋白，FGF14 的缺失下调 Nav 电流的活性[37]，FGF14 不仅作用于 Nav 通道，也调节 $Ca^{2+}$通道，研究表明内源性 FGF14 影响颗粒细胞 $Ca^{2+}$通道，FGF14 能够调节突触前 Cav2.1 和 Cav2.2 的 $Ca^{2+}$通道[36]。FGF14 对海马神经元中 KCNQ2 通道的调节是至关重要的，$FGF14^{-/-}$导致 AIS 中 KCNQ2 的丢失，并降低 KCNQ2 / 3 电流 。

## 4 结论

FGF14 作为成纤维细胞生长因子家族中的一员，在细胞内具有多种生物学功能。已知 FGF14 在 SCAs 中发挥重要作用，在神经退行性疾病方面的研究有着丰富的潜在价值，目前我们的研究已经证明了 FGF14 作为外源性蛋白具有一定的生物学活性，对于 FGF14 以外源性蛋白作用在 Aβ25–35诱导的 PC12 细胞构建的 AD 模型中具有神经保护作用，但有关 FGF14 神经系统疾病方面的具体作用机制以及作为外源性蛋白的具体功能研究尚不明确，对于 FGF14 深入的研究仍需继续。

参考文献

[1] Zhou Y, Wang Z, Li J, et al. Fibroblast growth factors in the management of spinal cord injury.[J]. Journal of cellular and molecular medicine, 2017, 22(1).

[2] Beenken A, Mohammadi M. The FGF family: biology, pathophysiology and therapy[J]. Nature Reviews Drug Discovery, 2009, 8(3):235-253.

[3] Laezza F, Gerber B R, Lou J Y, et al. The FGF14(F145S) mutation disrupts the interaction of FGF14 with voltage-gated Na+ channels and impairs neuronal excitability.[J]. Journal of Neuroscience the Official Journal of the Society for Neuroscience, 2007, 27(44):12033-44.

[4] Li X, Wang C, Xiao J, et al. Fibroblast growth factors, old kids on the new block[J]. Seminars in Cell & Developmental Biology, 2016, 53:155-167.

[5] Schoorlemmer J, Goldfarb M. Fibroblast growth factor homologous factors are intracellular signaling proteins.[J]. Current Biology, 2001, 11(10):793-797.

[6] Swieten J C V, Brusse E, Graaf B M D, et al. A Mutation in the Fibroblast Growth Factor 14, Gene Is Associated with Autosomal Dominant Cerebral Ataxia[J]. American Journal of Human Genetics, 2003, 72(1):191-199.

[7] Dalski A, Atici J, Kreuz F R, et al. Mutation analysis in the fibroblast growth factor 14 gene: frameshift mutation and polymorphisms in patients with inherited ataxias.[J]. European Journal of Human Genetics Ejhg, 2005, 13(1):118.

[8] Laezza F, Lampert A, Kozel M A, et al. FGF14 N-terminal splice variants differentially modulate Nav1.2 and Nav1.6-encoded sodium channels[J]. Molecular & Cellular Neurosciences, 2009, 42(2):90.

[9] Shavkunov A S, Wildburger N C, Nenov M N, et al. The fibroblast growth factor 14•voltage-gated sodium channel complex is a new target of glycogen synthase kinase 3 (GSK3)[J]. Journal of Biological Chemistry, 2013, 288(27):19370-19385.

[10] Alshammari M A, Alshammari T K, Nenov M N, et al. Fibroblast Growth Factor 14 Modulates the Neurogenesis of Granule Neurons in the Adult Dentate Gyrus[J]. Molecular Neurobiology, 2016, 53(10):7254-7270.

[11] Wang Q, Mcewen D G, Ornitz D M. Subcellular and developmental expression of alternatively spliced forms of fibroblast growth factor 14.[J]. Mechanisms of Development, 2000, 90(2):283-287.

[12] Munozsanjuan I, Smallwood P M, Nathans J. Isoform diversity among fibroblast growth factor homologous factors is generated by alternative promoter usage and differential splicing.[J]. Journal of Biological Chemistry, 2000, 275(4):2589-97.

[13] Wang Q, Bardgett M E, Wong M, et al. Ataxia and Paroxysmal Dyskinesia in Mice Lacking Axonally Transported FGF14[J]. Neuron, 2002, 35(1):25-38.

[14] Lou J Y, Laezza F, Gerber B R, et al. Fibroblast growth factor 14 is an intracellular modulator of voltage-gated sodium channels.[J]. Journal of Physiology, 2005, 569(1):179–193.

[15] Rush A M, Wittmack E K, Tyrrell L, et al. Differential modulation of sodium channel Na(v)1.6 by two members of the fibroblast growth factor homologous factor 2 subfamily.[J]. European Journal of Neuroscience, 2006, 23(10):2551-2562.

[16] Alshammari T K, Alshammari M A, Nenov M N, et al. Genetic deletion of fibroblast growth factor 14 recapitulates phenotypic alterations underlying cognitive impairment associated with schizophrenia[J]. Translational Psychiatry, 2016, 6(5):e806.

[17] Pablo J L, Pitt G S. FGF14 is a regulator of KCNQ2/3 channels[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2017, 114(1):154.

[18] Shakkottai V G, Fogel B L. Clinical Neurogenetics : Autosomal Dominant Spinocerebellar

Ataxia[J]. Neurologic Clinics, 2013, 31(4):987-1007.
[19] Peter Bauer, Thorsten Schulte, Ludger Schöls. Autosomal dominant cerebellar ataxias: clinical features, genetics, and pathogenesis[J]. Lancet Neurology, 2004, 3(5):291-304.
[20] Taroni F, Didonato S. Pathways to motor incoordination: the inherited ataxias.[J]. Nature Reiview Neuroscience, 2004, 5(8):641.
[21] Brusse E, De Koning I, Maat - Kievit A, et al. Spinocerebellar ataxia associated with a mutation in the fibroblast growth factor 14 gene (SCA27): A new phenotype.[J]. Movement Disorders, 2006, 21(3):396 - 401.
[22] Teive H A G, Arruda W O. Cognitive dysfunction in spinocerebellar ataxias[J]. Dementia & Neuropsychologia, 2009, 3(3):180-187.
[23] Choquet K, La P R, Brais B. A novel frameshift mutation in FGF14 causes an autosomal dominant episodic ataxia.[J]. Neurogenetics, 2015, 16(3):233-236.
[24] Coebergh J A, De F V D P, Snoeck I N, et al. A new variable phenotype in spinocerebellar ataxia 27 (SCA 27) caused by a deletion in the FGF14 gene[J]. European Journal of Paediatric Neurology, 2014, 18(3):413-415.
[25] Misceo D, Fannemel M, Barøy T, et al. SCA27 caused by a chromosome translocation: further delineation of the phenotype[J]. Neurogenetics, 2009, 10(4):371-374.
[26] Soong B W, Paulson H L. Spinocerebellar ataxias: an update.[J]. Current Opinion in Neurology, 2007, 20(4):438-446.
[27] Re J D, Wadsworth P A, Laezza F. Intracellular Fibroblast Growth Factor 14: Emerging Risk Factor for Brain Disorders[J]. Frontiers in Cellular Neuroscience, 2017, 11.
[28] Xiao M, Xu L, Laezza F, et al. Impaired hippocampal synaptic transmission and plasticity in mice lacking fibroblast growth factor 14[J]. Molecular & Cellular Neuroscience, 2007, 34(3):366-377.
[29] Wozniak D F, Xiao M, Xu L, et al. Impaired spatial learning and defective theta burst induced LTP in mice lacking fibroblast growth factor 14[J]. Neurobiology of Disease, 2007, 26(1):14.
[30] Cody J D, Heard P, Hale D. Identification of two novel chromosome regions associated with isolated growth hormone deficiency.[J]. Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism Jpem, 2010, 23(11):1159-64.
[31] Yan H, Pablo J L, Wang C, et al. FGF14 modulates resurgent sodium current in mouse cerebellar Purkinje neurons[J]. Elife, 2014, 3(3):e04193.
[32] Goldfarb M, Schoorlemmer J, Williams A, et al. Fibroblast Growth Factor Homologous Factors Control Neuronal Excitability through Modulation of Voltage-Gated Sodium Channels[J]. Neuron, 2007, 55(3):449-463.
[33] Bosch M K, Nerbonne J M, Townsend R R, et al. Proteomic analysis of native cerebellar iFGF14 complexes[J]. Channels, 2016, 10(4):297-312.
[35] Hsu W J, Scala F, Nenov M N, et al. CK2 activity is required for the interaction of FGF14 with voltage-gated sodium channels and neuronal excitability.[J]. Faseb Journal Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology, 2016, 30(6):2171.
[34] Shakkottai V G, Xiao M, Xu L, et al. FGF14 regulates the intrinsic excitability of cerebellar Purkinje neurons. Neurobiol Dis[J]. Neurobiology of Disease, 2009, 33(1):81.
[36] Yan H, Pablo J, Pitt G. FGF14 Regulates Presynaptic Ca 2+, Channels and Synaptic Transmission[J]. Cell Reports, 2013, 4(1):66.
[37] Wildburger N C, Laezza F. Control of neuronal ion channel function by glycogen synthase kinase-3: new prospective for an old kinase[J]. Frontiers in Molecular Neuroscience, 2012, 5:80.

# Research progress of FGF14 in neurodegenerative diseases

WANG Bao-hui[1] XU Nuo[1] YANG Dan[1] Li Xiao-kun[1,2]**
(1 Wenzhou University, Wenzhou 325035, China)
（2 Wenzhou Medical University, Wenzhou 325035, China）

**Abstract:** Fibroblast growth factor 14( FGF14) is a member in FGF family, which mainly expressed in the developing and mature nervous system, FGF14 plays an important role in Spinocerebellar ataxia type 27, which is a neurodegenerative syndromes. Function of FGF14 main closely associated with $Na^+$ channels, and the activity adjusted by neurons excitability. According to the characteristics of the FGF14, the paper summarizes the current research progress of FGF14 and provides theoretical basis for the foundation and engineering research of FGF14.

**Keyword:** FGF14; Spinocerebellar ataxia type(SCA); hippocampal neurons; ion channel